

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

STIC-ILL

267852

From: Lukton, David
Sent: Wednesday, October 20, 1999 10:09 AM
To: STIC-ILL

David Lukton
308-3213
AU 1654
SN 09/086327

Scientific and Technical
Information Center

OCT 26 RECD

PAT. & T.M. OFFICE

L2 ANSWER 2 OF 6 CA COPYRIGHT 1999 ACS
AN 106:176825 CA

TI Synthesis of N.alpha.-(arylsulfonyl-L-prolyl)- and N.alpha.-(benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalanine amides as inhibitors of thrombin

AU Voigt, B.; Wagner, G.

NOS

SO Pharmazie (1986), 41(4), 233-5

CODEN: PHARAT; ISSN: 0031-7144

DT Journal
LA German
OS CASREACT 106:176825

ZG-F-99 10250377

Synthese von N_α -(Arylsulfonyl-L-prolyl)- und N_α -(Benzyl-oxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenyl- alaninamide als Thrombininhibitoren¹

B. VOIGT und G. WAGNER

N_α -substituierte 4-Cyanophenylalanine wurden durch Umsetzung des Säurechlorids, des aktivierten Esters bzw. des Mischanhydrids von Tos-Pro-OH, 2-Naphthylsulfonyl-L-prolin bzw. Z-Pro-OH mit 4-Cyanophenylalanin dargestellt. Diese Säuren wurden über 4-Nitrophenylester bzw. Mischanhydride in die entsprechenden Amide übergeführt. Die Cyanverbindungen wurden über die Thioamide und die Thioimidsäureester auf üblichem Wege zu den Amidinen umgesetzt. Der Austausch des Glycinrestes in früher beschriebenen Verbindungen gegen einen Prolinrest führte zu einem Abfall der Antithrombinaktivität.

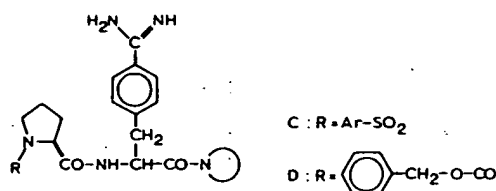
Synthesis of N_α -(Arylsulfonyl-L-prolyl)- and N_α -(Benzyl-oxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalanine Amides as Inhibitors of Thrombin

N_α substituted 4-cyanophenylalanines were prepared by reaction of the acid chloride, the activated ester and the mixed anhydride of Tos-Pro-OH, 2-naphthylsulfonyl-L-proline and Z-Pro-OH, respectively, with cyanophenylalanine. These acids were transferred into the amides via the 4-nitrophenyl esters or the mixed anhydrides. The cyano compounds were converted via the thioamides and the thioimide esters into the amidines by common way. The exchange of the glycine residue by proline in compounds formerly described caused a decreased antithrombin effect.

1. Einleitung

Unter den von uns früher synthetisierten N_α -Arylsulfonyl- ω -amidinophenyl- α -aminoalkylcarbonsäureamiden der Struktur A [12–14, 16] zeigten Verbindungen mit Phenylalaninstruktur ($n = 1$), p-ständiger Amidinogruppe und einem cycloaliphatischen Amidrest eine starke, ausgeprägt thrombinspezifische Wirkung als Inhibitoren für Serinproteinasen mit trypsinähnlicher Seitenkettenspezifität [8, 10]. Da Thrombin vorzugsweise Arginin-Glycin-Bindungen der α (A)-Kette des Fibrinogens spaltet, wurde in Verbindungen der Struktur A ($n = 1$, p-Verbindungen) C-terminal ein Glycinrest eingeschoben, um eine Substratanalogie zu erreichen. Der p-Amidinophenylalaninrest sollte dabei den Argininrest simulieren. Die entsprechenden Verbindungen [15] erwiesen sich jedoch als schwache Thrombininhibitoren [6]. Dagegen führte die N-terminale Einschubung eines Glycinrestes und damit der Übergang zur Struktur B [17] zu außerordentlich stark wirksamen Inhibitoren des Thrombins (tight binding inhibitors) [11]. In der Literatur sind Tripeptidaldehyde [1] und Tripeptidchloromethylketone [3, 5] als stark wirksame Inhibitoren von Serinproteinasen beschrieben. Ausgeprägte Thrombinspezifität wiesen dabei D-Phe-Pro-Arg-H und D-Phe-Pro-Arg-CH₂Cl aus. Bei den von uns synthetisierten Inhibitoren der Struktur B simuliert der p-Amidinophenylalaninrest den Argininrest, an den sich N-terminal ein Glycinrest und

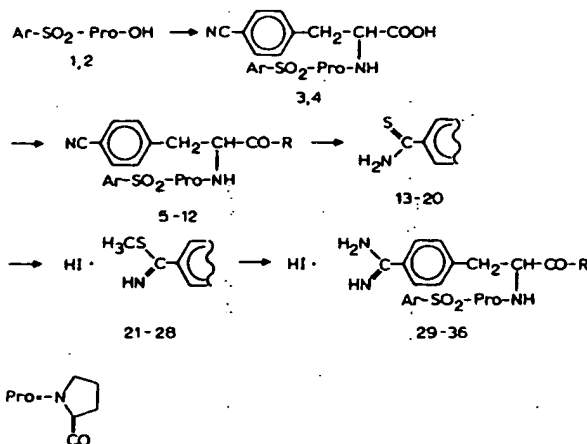
dann ein Arylsulfonylrest anschließt. Um eine größere Analogie zu den Tripeptidaldehyden und den Tripeptidchloromethylketonen mit Antithrombinwirkung zu erreichen, wurde in Verbindung der Struktur B der Glycin- gegen einen L-Prolinrest ausgetauscht. In einigen Fällen wurde außerdem der Arylsulfonylrest durch den Benzyl-oxycarbonylrest ersetzt und so die Strukturen C und D erhalten.



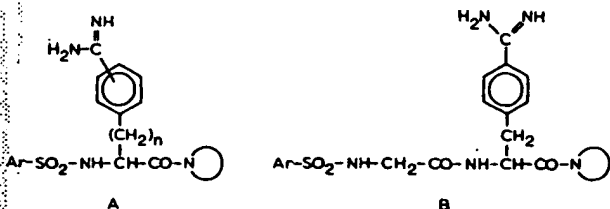
2. Synthese der Verbindungen

Zur Synthese der N_α -(Arylsulfonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide 29–36 wurde von Tos-Pro-OH (1) [9] bzw. 2-Naphthylsulfonyl-L-prolin (2) [4] ausgegangen. 1 wurde nach Säurechloridbildung mit gereinigtem 4-Cyanophenylalanin [17] in reines 3 übergeführt. Da bei der Umsetzung des Säurechlorids von 2 mit 4-Cyanophenylalaninhydrochlorid neben 4 in beträchtlichem Umfang 2 anfiel, wurde aus 2 nach dem DCC-Verfahren der 4-Nitrophenylester gebildet und dieser ohne Isolierung zu 4 umgesetzt, das als Rohprodukt weiter verarbeitet wurde. 3 und 4 wurden über die 4-Nitrophenylester und deren Aminolyse in die Amide 5–12 übergeführt, die zum Teil amorph anfielen. Aus den Cyanverbindungen 5–12 wurden durch Addition von Schwefel-

Schema 1



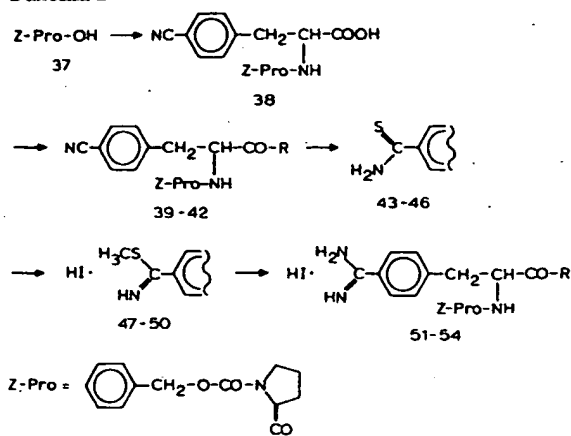
Bezeichnung	Ar	R
1, 3	p-Tolyl	
2, 4	β -Naphthyl	
5, 13, 21, 29	p-Tolyl	Piperidino
6, 14, 22, 30	p-Tolyl	Pyrrolidino
7, 15, 23, 31	p-Tolyl	Morpholino
8, 16, 24, 32	p-Tolyl	n-Butylamino
9, 17, 25, 33	β -Naphthyl	Piperidino
10, 18, 26, 34	β -Naphthyl	Pyrrolidino
11, 19, 27, 35	β -Naphthyl	Morpholino
12, 20, 28, 36	β -Naphthyl	n-Butylamino



dungen 29 – 36 erfolgte mit Ammoniumacetat in methanolischer Lösung (Schema 1).

Die entsprechenden *N*-(Benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide 51 – 54 wurden ausgehend von *Z*-Pro-OH (37) [2] dargestellt. Nach Bildung des Mischanhydrids mit Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von 4-Ethylmorpholin wurde durch Aminolyse mit dem Salz des gereinigten 4-Cyanphenylalanins mit Triethylamin zu 38 umgesetzt, das als reine kristalline Verbindung anfiel. Durch erneute Mischanhydridbildung und nachfolgende Aminolyse mit entsprechenden Aminen wurde zu 39 – 42 umgesetzt, wobei 39 und 42 rein erhalten werden konnten. 39 und 42 bzw. die Rohprodukte 40 und 41 wurden wie vorn beschrieben über die Thioamide 43 – 46 und die Thioimidsäureesterhydroiodide 47 – 50 zu den Amidinhydroiodiden 51 bis 54 umgesetzt (Schema 2).

Schema 2



Bezeichnung	R
39, 43, 47, 51	Piperidino
40, 44, 48, 52	Pyrrolidino
41, 45, 49, 53	Morpholino
42, 46, 50, 54	n-Butylamino

Die *N*-(Arylsulfonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide zeigten nach Untersuchungen von Markwardt und Mitarb. [7] mit K_1 -Werten von 20 – 90 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine erheblich schwächere Antithrombinwirkung als die *N*-(Arylsulfonyl-glycyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide.

3. Experimenteller Teil

Die Schmb. wurden auf dem Mikro-Heiztisch nach Boëtius und die optische Aktivität mit dem Polarimeter Polamat A des VEB Carl Zeiss Jena bestimmt. Bei der DC dienten als Laufmittel für die Cyanverbindungen mit Carboxylgruppe Toluol/ CH_3COCH_3 / CH_3OH / CH_3COOH (7:2:1:1; v/v/v/v, für alle anderen Cyanverbindungen und Thioamide Toluol/ CH_3COCH_3 / CH_3OH (7:2:1; v/v/v) und für die Thioimidsäureester- und Amidinsalze $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ / CH_3COOH / H_2O (4:1:2; v/v/v; Oberphase). Die Detektion erfolgte mit I_2 -Lösung (0,05 mol/l) und 5proz. FeCl_3 -Lösung.

3.1. *N*-(Tosyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide

3.1.1. *N*-(Tosyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalanin (3)

2,8 g Tos-Pro-OH (1) wurden in 10 ml SOCl_2 30 min bei 60°C vorsichtig erwärmt. Das Säurechlorid konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Der Ansatz wurde dreimal mit C_6H_6 bei höchstens 60°C i. Vak. kodestilliert. Der Rückstand wurde in etwa 25–30 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ aufgenommen und mit einer Lösung von 2,3 g gereinigtem 4-Cyanphenylalaninhydrochlorid in 30 ml NaOH (1 mol/l) 12 h geschüttelt.

Nach dem Abtrennen der organischen Phase wurde mit konz. HCl angesäuert. 3 wurde mit $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ /Benzin (Sdp. 80–110°C) umgefällt. Schmb. 78–81°C. $[\alpha]_D^{20} = -112,0^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3OH). Ausbeute: 85%.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (459,5)

Ber.: C 57,50 H 5,48 N 9,14

Gef.: C 57,52 H 5,49 N 8,85

$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden nacheinander mit H_2O , Na_2CO_3 -Lösung und H_2O gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Es wurde i. Vak. abdestilliert und die Rückstände mehrmals mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ durchgearbeitet. 5, 6 und 7 wurden als amorphe Pulver weiter umgesetzt.

N-(Tosyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalanin-*n*-butylamid (8): Schmb. 158 bis 160°C ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Ausbeute 70%.

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ (496,6)

Ber.: C 62,88 H 6,50 N 11,28

Gef.: C 62,67 H 6,40 N 11,24

3.1.3. Thioamide 13–16

2,0 g Rohprodukte 5–7 bzw. 8 wurden in 30 ml Pyridin und 3 ml TEA gelöst. Die Lösungen wurden mit H_2S gesättigt und 2–3 d bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wurde in Eis/konz. HCl eingerührt. Die gelben Niederschläge 13 bis 16 wurden abgesaugt, nacheinander mit verd. HCl und H_2O gewaschen und getrocknet (Tab. 1).

Tabelle 1 Thioamide 13–20, 43–46, Thioimidsäuremethylesterhydroiodide 21–28, 47–50

Bezeichnung	Schmb. [°C]	Ausbeute [%]
13	97–100	95
14	138–140	80
15	116–118	90
16	89–92	90
17	116–119	95
18	120–123	80
19	113–117	95
20	85–89	95
21	123–125	50
22	112–115	45
23	133–136	55
24	114–117	55
25	128–131	60
26	134–136	70
27	ab 138	60
28	122–125	80
43	100–102	55
44	ab 109	70
45	ab 114	60
46	ab 87	90
47	122–126	70
48	128–131	80
49	ab 126	85
50	ab 108	80

3.1.4. Thioimidsäuremethylesterhydroiodide 21–24

1,7–2,0 g 13–16 wurden in 30–40 ml CH_3COCH_3 suspendiert und mit 2 ml CH_3I versetzt. Die Ansätze wurden 15 min unter Rückfluß erwärmt und anschließend filtriert. Nach dem Abkühlen wurden 21–24 mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ gefällt, abgesaugt, mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ gewaschen und getrocknet (Tab. 1).

3.1.5. Amidinhydroiodide 29–32

1,0–1,4 g 21–24 wurden in 30–40 ml abs. CH_3OH gelöst, mit der 1,5 maren Menge $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ versetzt und 3 h bei 60°C erwärmt. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Rückstände wurden aus CH_3OH / $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ umgefällt (Tab. 2).

3.2. *N*-(2-Naphthylsulfonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide

3.2.1. *N*-(2-Naphthylsulfonyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalanin (4)

3,2 g getrocknetes 2 wurden gemeinsam mit 1,5 g 4-Nitrophenol in 30 ml abs. Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 2,0 g DCC wurde der Ansatz 2 h unter Eiskühlung gerührt und anschließend 12 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. In das Filtrat wurden 2,3 g gereinigtes 4-Cyanphenylalaninhydrochlorid unter Rühren eingetragen. Es wurden 3,0 ml TEA eingetropft und das Rühren 2 h fortgesetzt. Anschließend wurde in etwa 100 g Eis eingegossen und mit konz. HCl angesäuert. 4 wurde mit $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel in Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mehrmals mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ durchgearbeitet. Ausbeute: 2,9 g.

3.2.2. *N*-(2-Naphthylsulfonyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalaninamide 9–12

Je 2,9 g 4 und 0,8 g 4-Nitrophenol wurden in einer Mischung aus 20 ml abs. $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ und 10 ml abs. Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1,3 g DCC wurden die Ansätze analog 3.1.2. behandelt. Es wurde mit CHCl_3 ausgeschüttelt.

Bezeichnung	Schmb. [°C]	20 [α] 546 [°]	c in CH ₃ OH	Ausbeute [%]	Summenformel (Molmasse)	C	Analyse ber./gef. H	N
29	ab 115	-86,5	1,0	80	C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₅ S · HI (653,6)	49,62 49,57	5,55 5,45	10,72 10,63
30	155-158	-85,8	1,0	75	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₄ S · HI (639,6)	48,83 48,27	5,36 5,30	10,95 10,61
31	157-159	-89,3	0,8	85	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₅ S · HI (655,6)	47,64 47,94	5,23 5,20	10,68 10,57
32	139-142	-80,1	0,8	75	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₄ S · HI (641,6)	48,67 48,25	5,66 5,70	10,91 10,48
33	161-163	-91,8	0,6	75	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₅ S · HI (689,6)	52,25 52,27	5,26 5,03	10,16 10,42
34	167-171	-90,6	0,6	60	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₅ S · HI (675,6)	51,56 51,78	5,07 4,85	10,37 10,26
35	ab 164	-110,4	0,6	70	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₅ S · HI (691,6)	50,36 50,32	4,96 5,08	10,13 9,79
36	142-144	-96,5	1,0	75	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₄ S · HI (677,6)	51,40 51,70	5,36 5,30	10,34 10,03
51	ab 138	-43,7	1,3	65	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₄ · HI (633,5)	53,08 53,42	5,73 5,31	
52	ab 142	-45,7	1,1	30	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₄ · HI (619,5)	53,35 52,97	5,53 5,43	
53	ab 143	-43,0	1,1	40	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₅ · HI (635,5)	51,03 51,37	5,39 5,34	
54	ab 128	-43,5	1,5	60	C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₄ · HI (621,5)	52,18 51,84	5,94 5,89	

Die Destillationsrückstände 9-12 wurden mit C₂H₅OC₂H₅ durchgearbeitet und als amorphe Pulver, die noch etwas 4-Nitrophenol enthielten, weiter umgesetzt. Ausbeuten: 2,0-3,0 g.

3.2.3. Thioamide 17-20

2,0-3,0 g Rohprodukte 9-12 wurden in 25 ml Pyridin und 2 ml TEA analog 3.1.3. umgesetzt (Tab. 1).

3.2.4. Thioimidsäuremethylesterhydroiodide 25-28

2,0-3,0 g 17-20 wurden in 30 ml CH₃COCH₃ versetzt. Die Ansätze wurden filtriert und mit 2 ml CH₃I analog 3.1.4. behandelt (Tab. 1).

3.2.5. Amidinhydroiodide 33-36

1,5-2,5 g 25-28 wurden in 30-45 ml abs. CH₃OH analog 3.1.5. mit CH₃COONH₄ behandelt und aufgearbeitet (Tab. 2).

3.3. Na-(Benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-amidinophenylalaninamide

3.3.1. Na-(Benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalanin (38)

4,5 g Z-Pro-OH (37) wurden in 50 ml abs. CH₃COOC₂H₅ gelöst und nach Zusatz von 2,7 ml 4-Ethylmorpholin unter Eiskühlung und Rühren mit 2,5 ml Chlorkohlensäureisobutylester versetzt. Nach 15 min wurden 4,1 g gereinigtes 4-Cyanphenylalaninhydrochlorid eingetragen und in die Suspension 5,4 ml TEA eingetroffen. Das Rühren wurde 1 h unter Eiskühlung und anschließend 1 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Der Ansatz wurde mit etwa 150 ml H₂O geschüttelt. Die wäßrige alkalische Phase wurde mit HCl angesäuert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Es wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus CH₃COOC₂H₅/Petrolether umgefällt. Schmb. 68-72°C. [α]_D²⁰ = -27,3° (c = 1,1, CH₃OH). Ausbeute: 70%.

C₂₃H₂₃N₃O₅ (421,5)

Ber.: C 65,55 H 5,50 N 9,97

Gef.: C 65,63 H 5,72 N 9,61

3.3.2. Na-(Benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D,L-4-cyanphenylalaninamide 39-42

Je 3,0 g 38 wurden in 20 ml abs. CH₃COOC₂H₅ gelöst, mit 1,1 ml 4-Ethylmorpholin versetzt, unter Eiskühlung und Rühren 1,1 ml Chlorkohlensäureisobutylester zugegeben und das Rühren 15 min fortgesetzt. Anschließend wurden die Ansätze mit 1,5 ml Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin bzw. n-Butylamin versetzt und 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wurde in etwa 150 ml CHCl₃ aufgenommen und nacheinander mit HCl, H₂O, NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert. Die Rückstände wurden aus CH₃COOC₂H₅/Petrolether umgefällt. Das Piperidid 39 konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das Pyrrolidid 40 und das Morpholid 41 zeigten eine Verunreinigung, die durch wiederholtes Umfällen nicht entfernt werden konnte. 39 wurde als ölige Substanz und 40 und 41 wurden als Rohprodukte weiter umgesetzt. Das n-Butylamid 42 konnte zur Kristallisation gebracht werden und war rein. Schmb. ab 103°C. Ausbeuten: 60-70%.

3.3.3. Thioamide 43-46

2,0-2,5 g 39-42 wurden in einer Mischung aus 25 ml Pyridin und 2 ml TEA gelöst und analog 3.1.3. mit H₂S umgesetzt (Tab. 1).

3.3.4. Thioimidsäuremethylesterhydroiodide 47-50

1,2-2,0 g 43-46 wurden in 25-30 ml CH₃COCH₃ gelöst, mit 1,0-1,5 ml CH₃I versetzt und analog 3.1.4. behandelt (Tab. 1).

3.3.5. Amidinhydroiodide 51-54

1,3-2,0 g 47-50 wurden in etwa 50 ml abs. CH₃OH gelöst, mit der 1,5 maren Menge CH₃COONH₄ versetzt und 3 h bei 60°C erwärmt. Die Ansätze wurden filtriert, i. Vak. eingengt, mit CH₃OH kodestilliert und anschließend mit C₂H₅OC₂H₅ versetzt. Die Niederschläge wurden abgesaugt und mit etwa 15 ml CHCl₃ versetzt. Ungelöste Zeile wurden abgetrennt und 51-54 aus den Lösungen mit C₂H₅OC₂H₅ ausgefällt (Tab. 2).

Dem VEB Pharmazeutisches Kombinat GERMED Dresden danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

¹ Herrn OPhR Prof. Dr. J. Richter zum 60. Geburtstag gewidmet

Literatur

- 1 Bajusz, A., E. Barabas, E. Szell und D. Bagdy, in: R. Walter und J. Meienhofer (Hrsg.), Peptides; Chemistry, Structure and Biology, S. 603, Ann Arbor Sci. Publ. Inc., Ann Arbor, Mich. 1975
- 2 Berger, A., J. Amer. chem. Soc. 76, 5552 (1954)
- 3 Collen, D., O. Matsew, J. M. Stassen, C. Kettner und E. Shaw, J. Lab. clin. Med. 99, 76 (1982)
- 4 Fischer, E., und P. Bergell, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3783 (1902)
- 5 Kettner, C., und E. Shaw, Thromb. Res. 14, 969 (1979)
- 6 Markwardt, F., und Mitarb., in Vorbereitung
- 7 Markwardt, F., und Mitarb., in Vorbereitung
- 8 Markwardt, F., G. Wagner, J. Stürzebecher und P. Walsmann, Thromb. Res. 17, 425 (1980)
- 9 Pravda, Z., und J. Rudinger, Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 1 (1955)
- 10 Stürzebecher, J., H. Horn, F. Markwardt, G. Wagner und P. Walsmann, Pharmazie 36, 639 (1981)
- 11 Stürzebecher, J., F. Markwardt, B. Voigt, G. Wagner und P. Walsmann, Thromb. Res. 29, 635 (1983)
- 12 Vieweg, H., und G. Wagner, Pharmazie 37, 178 (1982)
- 13 Wagner, G., H. Horn, P. Richter, H. Vieweg, I. Lischke und H.-G. Kazmrowski, ibid. 36, 597 (1981)
- 14 Wagner, G., und H. Vieweg, ibid. 37, 13 (1982)
- 15 Wagner, G., H. Vieweg und Ch. Pfeiffer, ibid. 39, 16 (1984)
- 16 Wagner, G., B. Voigt und I. Lischke, ibid. 36, 467 (1981)
- 17 Wagner, G., B. Voigt und H. Vieweg, ibid. 39, 226 (1984)

Eingegangen am 17. Mai 1985

Dr. B. Voigt
Prof. Dr. G. Wagner
DDR-7010 Leipzig
Brüderstr. 34